

# 地塞米松玻璃体内植入剂治疗非感染性葡萄膜炎继发黄斑水肿的研究进展

张晓光<sup>1\*</sup>, 杨计军<sup>2\*</sup>, 刘磊<sup>3</sup>, 石薇<sup>1</sup>, 财汗其其格<sup>1</sup>, 张贵森<sup>1</sup>

引用: 张晓光, 杨计军, 刘磊, 等. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗非感染性葡萄膜炎继发黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(2):258-262

基金项目: 兴辽英才计划项目 (No.XLYC1807082)

作者单位: <sup>1</sup>(010050) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古朝聚眼科医院; <sup>2</sup>(014300) 中国内蒙古自治区鄂尔多斯市, 达拉特旗朝聚眼科医院; <sup>3</sup>(110001) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院眼科

\*: 张晓光和杨计军对本文贡献一致。

作者简介: 张晓光, 学士, 科研助理, 研究方向: 眼底病; 杨计军, 学士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张贵森, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. zhangguisen76@sohu.com

收稿日期: 2019-05-11 修回日期: 2019-12-19

## 摘要

葡萄膜炎继发的黄斑水肿 (macular edema, ME) 是一种葡萄膜炎常见的并发症, 可导致非感染性葡萄膜炎 (noninfectious uveitis, NIU) 患者的视功能障碍。临床上, 葡萄膜炎继发 ME 的治疗仍然非常棘手。目前有多种药物用于治疗葡萄膜炎继发 ME, 例如皮质类固醇、抗血管内皮生长因子和免疫调节剂等。但是, 临床效果报告不一致。近些年来, 地塞米松玻璃体内植入剂 (intravitreal dexamethasone implant, IDI) 是一种广泛应用的皮质类固醇药物。最近的研究表明, IDI 有效地改善了葡萄膜炎相关的 ME, 根据需要通过密切监测和再治疗, 这种效应可持续至少 6mo。本文就目前国内外关于 IDI 治疗 NIU 继发 ME 进行汇总, 并概述相关结果, 以期对未来 NIU 继发 ME 的诊治提供依据。

**关键词:** 玻璃体内注射; 地塞米松玻璃体内植入剂; 非感染性葡萄膜炎; 黄斑水肿; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.14

## Research progress of intravitreal Dexamethasone implant in the treatment of non-infectious uveitic macular edema

Xiao-Guang Zhang<sup>1\*</sup>, Ji-Jun Yang<sup>2\*</sup>, Lei Liu<sup>3</sup>, Wei Shi<sup>1</sup>, CaiHanQiQiGe<sup>1</sup>, Gui-Sen Zhang<sup>1</sup>

**Foundation item:** Liaoning Revitalization Talent Program (No. XLYC1807082)

<sup>1</sup>Inner Mongolia Chaoju Eye Hospital, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Dalad Banner Chaoju Eye Hospital, Ordos 014300, Inner Mongolia Autonomous Region,

China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China  
Co-first authors: Xiao-Guang Zhang and Ji-Jun Yang.

**Correspondence to:** Gui-Sen Zhang. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Chaoju Eye Hospital, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zhangguisen76@sohu.com

Received: 2019-05-11 Accepted: 2019-12-19

## Abstract

• Macular edema (ME) is a typical non-specific complication of uveitis, one of the common causes of visual impairment in patients with non-infectious uveitis (NIU). The treatment of uveitis related ME is still challenging in clinic. Various agents, such as corticosteroids, anti-vascular endothelial growth factors, and immune-modulators, have been used for combating uveitis related ME. However, there is not enough evidence to support the efficacy of any of these agents. Intravitreal dexamethasone implant (IDI, Ozurdex®; Allergan Inc, Irvine, CA) is a widely administered corticosteroid for the long-term management of uveitic ME in certain cases. Recent studies have demonstrated that IDI effectively improves uveitis related ME, and this effect could be sustained for at least six months with close monitoring and retreatment, as needed. Currently, we reviewed major clinical studies about IDI in eyes with NIU and briefly overviewed their results.

• **KEYWORDS:** intravitreal injection; intravitreal dexamethasone implant; non-infectious uveitis; macular edema; research progress

**Citation:** Zhang XG, Yang JJ, Liu L, et al. Research progress of intravitreal Dexamethasone implant in the treatment of non-infectious uveitic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(2):258-262

## 0 引言

葡萄膜炎作为一种眼部炎症性疾病, 分为感染性和非感染性两大类, 其中以非感染性为主, 常可以导致患者视力受损。在发达国家, 葡萄膜炎导致的失明率约为 5%~20%, 其中有劳动能力人群中致盲率为 2.8%~10%<sup>[1-5]</sup>。流行病学研究表明, 葡萄膜炎年发病率和患病率分别为 17%~52% 和 38%~74%<sup>[6]</sup>。葡萄膜炎患者中继发的黄斑水肿 (macular edema, ME) 是导致中间或后部非感染性葡萄膜炎 (noninfectious uveitis, NIU) 患者持久性的视觉损伤的重要原因, 其患病率为 20%~30%。有研究报告, 葡萄膜炎继发的 ME 患病率可高达 50%<sup>[5,7]</sup>。ME 的病理生理机制尚未在葡萄膜炎中得到充分阐明。内部和/或外部

血-视网膜屏障的破坏,视网膜色素上皮细胞泵功能的障碍,可能是ME形成的主要机制。此外,许多化学介质的持续释放,如白细胞介素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白三烯、前列腺素、一氧化氮、血管内皮生长因子和蛋白激酶C等可导致视网膜血管通透性增加,液体渗漏,蛋白质和其他大分子外渗到视网膜间质,并且可能扩展到细胞外空间并形成囊样聚积,从而导致ME<sup>[8-14]</sup>。研究表明,弥漫性黄斑水肿(diffuse macular edema, DME)、囊样性黄斑水肿(cystoid macular edema, CME)和浆液性视网膜脱离(serous retinal detachment, SRD)为NIU患者中三种不同的水肿表现形式<sup>[15]</sup>。有研究报告,CME、DME和SRD在NIU人群中的百分比约为58%、42%和28%<sup>[16]</sup>。

目前看来,NIU的治疗仍然非常棘手。多年来,类固醇以及其他免疫抑制剂和/或生物制剂常常被用来控制葡萄膜炎,也取得了一定的效果。类固醇主要是通过减少促炎细胞因子诱导的中性粒细胞迁移、细胞因子产生和血管内皮生长因子产生而发挥作用<sup>[17]</sup>。它可以全身和局部给药(玻璃体内和眼周)<sup>[18]</sup>。局部类固醇因为不能达到有效的玻璃体浓度,从而不能控制中间和后葡萄膜炎的炎症<sup>[19]</sup>。玻璃体腔内给予曲安奈德注射可以很好地达到玻璃体内药物浓度,可以快速控制葡萄膜炎,但是激素引起的白内障和高眼压的比例高,且不能持久控制炎症。全身给予类固醇可有效控制眼内炎症及其并发症,但长期使用可能导致全身不良反应,如Cushing综合征、系统性高血压、糖尿病、骨质疏松症、髌部坏死、胃肠道紊乱、电解质紊乱、精神病和失眠等,全身应用还可导致眼部白内障形成和眼内压(IOP)升高等不良反应<sup>[19-22]</sup>。局部用药尽管降低了全身性的不良反应,但是可能会引起严重的眼部并发症,例如视神经损伤、眼外肌损伤、眼球穿通伤、视网膜或脉络膜血管闭塞、眼睑下垂、皮下脂肪萎缩和眼周皮肤色素减退等<sup>[23-24]</sup>。地塞米松玻璃体内植入剂(intravitreal dexamethasone implant, IDI)是美国食品和药物管理局批准用于治疗后部NIU的持续释放植入物之一<sup>[20,23]</sup>。它由可生物降解的乙醇酸和乳酸共聚物组成,可转化成二氧化碳和水,而700 $\mu$ g地塞米松逐渐释放到眼内<sup>[25-28]</sup>。植入物的药代动力学特征决定了其在眼内发挥作用的时间。药物释放在2mo达到峰值,然后稳定下降,使其效果延长至6mo<sup>[28]</sup>。地塞米松的作用机制与其他类固醇相同,可通过与细胞质中的类固醇受体结合,改变细胞核中的DNA表达,从而发挥作用。IDI不仅能够快速地达到控制葡萄膜炎、消退ME的作用,同时因为缓慢释放、作用持久、总的激素含量不高,所以出现白内障和高眼压的不良反应相对减少。

### 1 IDI治疗成人NIU及其继发的ME效果

我们检索了IDI对NIU患者ME影响的主要临床研究,总结其结果见表1。HURON是全球第一个前瞻性随机对照试验,评估IDI对中晚期NIU患者的疗效<sup>[23]</sup>。这项研究为期26wk,首次注射IDI后,于第8、26wk检测到黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)与基线时相比显著降低,在第8wk时平均下降99 $\mu$ m,在第26wk时下降为50 $\mu$ m。HURON研究表明,CMT的显著改善维持了26wk<sup>[23]</sup>。Nobre-Cardoso等<sup>[5]</sup>报道应用IDI治疗31例41眼后葡萄膜炎患者,其中合并ME患者26眼,伴有SRF者9眼,DME者4眼和SRD者2眼,全部患者使用IDI治疗后1mo可使CMT显著降低。然而,在注射后6mo时70%患者出

现ME复发,其中13眼需要重复IDI,平均复发时间为6.7(2~15)mo,12mo时总复发率为83%。在Pohlmann等<sup>[29]</sup>前瞻性研究中,分析76例109眼接受IDI治疗(共298次)的NIU患者疗效,其中有44%患者接受超过3次的IDI治疗。CMT在注射后1、3、6mo分别从基线的465 $\mu$ m下降至318、342、388 $\mu$ m。在接受第2次、第3次和第4次IDI的患者眼中观察到类似的结果。第1~2次、第2~3次和第3~4次注射IDI的平均时间分别为10.3、8.6、9.2mo。该研究报告指出,CMT在前3次IDI注射后的1、3、6mo均显著下降;在第1次注射时获得的CMT降低的效果也可以在重复注射中实现。这项研究还发现在没有接受全身治疗的患者和接受抗代谢药物和环孢菌素A治疗的患者中,IDI治疗同样可使患者获得相同的最大益处。除此之外,Yalcinbayir等<sup>[30]</sup>报道了继发于Behcet病(BD)的葡萄膜炎相关ME接受IDI的效果。这项研究收集了20例27眼BD患者,发现与基线相比,CMT在注射后1、3、6mo时显著降低,在平均16mo的观察期内,有5眼接受了第2次IDI治疗,平均每眼的注射总数为1.18次;可以看出IDI在治疗Behcet相关葡萄膜炎继发的ME方面是有效的。从文献报告中的数据可以看到,IDI虽然可以控制NIU引起的ME,但仍然存在复发,需反复注射。虽然因注射IDI引起的眼部并发症比TA低,但仍需高度重视白内障和高眼压等并发症的发生。在NIU的急性期,需要大剂量的皮质类固醇激素和免疫抑制剂控制病情,病情稳定后再使用IDI控制ME。

### 2 IDI治疗儿童NIU及其继发的ME效果

尽管NIU在儿童中较少发生,但它同样是导致患儿严重视力障碍的重要原因之一。临床上常用的治疗方案是眼周皮质类固醇注射、全身使用皮质类固醇、其他全身性抗代谢药物或生物制剂的使用。但是,儿童长期全身使用类固醇会引起显著的副作用,例如生长迟缓、骨质疏松症和其他生理障碍等,反复眼周注射皮质类固醇也会导致眼周组织黏连、白内障和高眼压等并发症。这种情况下,IDI就成为局部使用并能持续控制患者炎症的药物。Sella等<sup>[20]</sup>研究10例6.5~15岁中晚期NIU患者(14眼),这些患者对标准葡萄膜炎治疗的反应较差,10眼存在显著的CME。该研究证实,第1次注射后1wk~3mo均出现CMT显著降低,随后在3~6mo内出现视网膜厚度增加。在这项研究中,由于ME的复发,5眼需要重复注射。两次注射之间的平均间隔时间为4.8(4~6)mo,重复注射后的效果与第1次注射后相似。

### 3 IDI与玻璃体切割对比治疗NIU继发ME的效果

在临床上NIU引起的ME可以通过玻璃体切割手术联合内界膜剥除治疗,并可以取得很好的效果。但是,由于葡萄膜炎的反复发作,部分患者仍需注射皮质类固醇。在一项比较IDI对玻璃体切除和非玻璃体切除的葡萄膜炎ME疗效的研究中显示,两组在CMT降低方面表现出相似的疗效。此外,两组注射次数和注射间隔时间无显著差异,两组注射的中间间隔为5mo<sup>[38]</sup>。同样,Adán等<sup>[37]</sup>进行的一项研究中,IDI对玻璃体切除眼中葡萄膜炎ME的疗效与非玻璃体切除眼相似。这表明IDI治疗与玻璃体切割治疗NIU继发的ME可以取得相似的效果,但IDI避免了患者接受手术而带来的痛苦。如果NIU合并严重的玻璃体混浊,仍需要进行玻璃体切割手术。

表1 使用 IDI 治疗非感染性葡萄膜炎性黄斑水肿的研究总结

| 研究报告                                 | 研究设计 | 纳入眼 | IDI 剂量 | 随访周期           | 葡萄膜炎的类型   | IDI 植入数量   | 随访期间 CMT 变化  |
|--------------------------------------|------|-----|--------|----------------|---|--|--|
| Pohlmann 等 (2018) <sup>[29]</sup>    | 前瞻性  | 109 | 0.7mg  | 22 (6~44)mo    | 中间 (50%, n = 54); 后部 (42%, n = 46); 全葡萄膜炎 (8%, n = 9)                             | 1 次 IDI 31 眼 (28%); 多次 IDI 78 眼 (72%)。   | 1、3、6mo CMT 显著下降; 465 ± 142μm (基线), 318±80μm(1mo), 342±92μm(3mo), 388±106μm(6mo)。  |
| Yalcinbayir 等 (2019) <sup>[30]</sup> | 回顾性  | 27  | 0.7mg  | 24mo           | 后部(白塞氏病)  | 1 次 IDI 22 眼 (81%); 多次 IDI 5 眼 (19%), 其中 2 次 IDI 5 眼。                                | 6mo CMT 显著下降; 406 ± 190μm (基线), 243±101μm(6mo)。  |
| Nobre-Cardoso 等(2017) <sup>[5]</sup> | 回顾性  | 41  | 0.7mg  | 13.4 (2~23)mo  | 前、中、后部  | 单次 IDI 28 眼 (68.3%); 多次 IDI 13 眼 (31.7%), 其中 2 次 IDI 10 眼; 3 次 IDI 2 眼; 4 次 IDI 1 眼。 | 1、3mo CMT 显著降低; 461 ± 158μm (基线), 308±93μm(1mo), 340±110μm (3mo), 442 ± 172μm (6mo), 361 ± 108μm(12mo)。                              |
| Tsang 等 (2017) <sup>[3]</sup>        | 回顾性  | 25  | 0.7mg  | 270 (101~582)d | 前、中、后部  | 单次 IDI 18 眼 (72%); 多次 IDI 7 眼 (28%), 其中 2 次 IDI (4 眼), 3 次 IDI (3 眼)。                | 3mo 时, 91% 患者 CMT 显著降低; 590 ± 28μm (基线), 380 ± 28μm (1mo), 370 ± 31μm (3mo)。   |
| Khurana 等 (2015) <sup>[31]</sup>     | 回顾性  | 18  | 0.7mg  | 12mo           | 中间 (39%, n = 7); Birdshot 脉络膜视网膜炎 (22%, n = 4); 结节病 (22%, n = 4); 其他 (17%, n = 3) | 单次 IDI 8 眼 (44%); 多次 IDI 10 眼 (56%)。   | 1mo 时 89% 患者 CME 显著降低, 3mo 时 72% 患者 CME 显著降低; 6mo 时 35% CME 没有复发; 12mo 时 30% CME 没有复发。CME 复发的中位时间 201d; 在基线存在视网膜前膜的情况下, CME 的复发时间较短。 |
| Sella 等 (2015) <sup>[20]</sup>       | 回顾性  | 14  | 0.7mg  | 12mo           | 中间和后部   | 单次 IDI 9 眼 (64.3%); 多次 IDI 5 眼 (35.7%), 其中 3 次 IDI 5 眼。                              | CMT 在 1、3mo 时显著降低, 然后在 3~6mo 时增加。  |
| Bansal 等 (2015) <sup>[32]</sup>      | 前瞻性  | 30  | 0.7mg  | 6mo            | 前、中、后部  | 单次 IDI 27 眼 (90%); 多次 IDI 3 眼 (10%), 其中 2 次 IDI 3 眼。                                 | 第 4wk 时 CMT 显著降低, 维持至第 24wk; 524±88μm (基线), 269±41μm(4wk), 274±83μm (12wk), 289 ± 73μm(24wk)。  |
| Yap 等 (2015) <sup>[33]</sup>         | 前瞻性  | 6   | 0.7mg  | 2wk            | 中间 (33%, n = 2); 后部 (67%, n = 4)  | 单次 IDI 5 眼 (84%); 2 次 IDI 1 眼 (16%)。   | 2wk 时 CMT 显著下降; 556μm (基线), 329μm (2wk)。   |
| Pleyer 等 (2014) <sup>[34]</sup>      | 前瞻性  | 84  | 0.7mg  | 6mo            | 中间 (51%, n = 43); 后部 (49%, n = 41)  | 单次 IDI 84 眼  | 第 4wk 时 CMT 显著下降, 效果持续至第 24wk; 463 ± 164μm (基线), 299±109μm(4wk)。   |
| Cao 等 (2014) <sup>[35]</sup>         | 回顾性  | 27  | 0.7mg  | 14 (8~27)mo    | 前、中、后部  | 单次 IDI 4 眼 (15%); 多次 IDI 23 眼 (85%), 其中 2 次 IDI 7 眼, ≥3 次 IDI 16 眼。                  | 第 4wk CMT 显著下降, 维持 3mo; 478 ± 330μm (基线), 278 ± 206μm (4wk)。   |

续表 1 使用 IDI 治疗非感染性葡萄膜炎性黄斑水肿的研究总结

| 研究报告                                     | 研究设计 | 纳入眼 | IDI 剂量 | 随访周期         | 葡萄膜炎的类型                               | IDI 植入数量  | 随访期间 CMT 变化   |
|--|------|-----|--------|--------------|---------------------------------------|---|---|
| Zarranz-Ventura 等 (2014) <sup>[36]</sup> | 回顾性  | 82  | 0.7mg  | 12mo         | 中间 (37.8%); 后部 (23.1%); 全葡萄膜炎 (21.9%) | 单次 IDI 43 眼 (52.4%); 多次 IDI 39 眼 (47.6%); 其中 2 次 IDI 24 眼, ≥3 次 IDI 15 眼。 | CMT 降低在第 4wk 达到峰值, 但随后略微增厚; 469 ± 193μm (基线), 267 ± 74μm (1mo), 366 ± 140μm (6mo), 355 ± 160μm (12mo)。              |
| Adán 等 (2013) <sup>[37]</sup>            | 回顾性  | 17  | 0.7mg  | 9.6 (6~17)mo | 前、中、后部和全葡萄膜炎                          | 单次 IDI 9 眼 (53%); 多次 IDI 8 眼 (47%), 其中 2 次 IDI 8 眼。                       | 第 4wk CMT 显著降低。效果维持至 3mo, 但 6mo 时出现轻度加重。461 ± 121μm (基线), 277 ± 66μm (第 4wk), 349 ± 143μm (3mo), 394 ± 138μm (6mo)。 |
| Lowder 等 (2011) <sup>[23]</sup>          | 前瞻性  | 77  | 0.7mg  | 26wk         | 中间 (82%, n = 63); 后部 (18%, n = 14)    | 单次 IDI 77 眼   | 第 8、26wk CMT 显著降低。  |

注: IDI: 玻璃体内地塞米松植入物 (intravitreal dexamethasone implant); CMT: 黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness)。

#### 4 总结和展望

综上所述, 本文对 IDI 治疗 NIU 继发的 ME 相关临床研究进行了汇总, 尤其对黄斑形态学改变进行了总结, 现有的临床证据表明 IDI 已经在治疗 NIU 继发 ME 方面取得了显著效益, 可以持久缓慢地释放地塞米松, 从而达到长期的控制 ME 的效果, 而且具有较少的眼部并发症。IDI 可以在一些病例中用作单一治疗方案, 或者作为全身治疗的辅助制剂, 以及在改变全身用药剂量时的衔接治疗方案。但是由于 IDI 药物费用相对昂贵, 未来还有待于开展成本效益分析来评价 IDI 治疗在患者经济学方面的获益。IDI 对于我国 NIU 继发 ME 患者的疗效尚未见报告, 同样有待于进一步的研究。另外, 因注射引起的并发症, 如出血和感染等, 仍然值得注意。

#### 参考文献

- 1 de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(6):452-470
- 2 Meira J, Madeira C, Falcão-Reis F, et al. Sustained Control from Recurring Non-Infectious Uveitic Macular Edema with 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant-A Case Report. *Ophthalmol Ther* 2019;8(4):635-641
- 3 Tsang AC, Virgili G, Abtahi M, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema in Chronic Non-infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(5):685-692
- 4 Karti O, Saatci AO. Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Non-Infectious Uveitic Macular Edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2018;7(4):169-175
- 5 Nobre-Cardoso J, Champion E, Darugar A, et al. Treatment of Non-infectious Uveitic Macular Edema with the Intravitreal Dexamethasone Implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(4):447-454
- 6 Goldhardt R, Rosen BS. Uveitic Macular Edema: Treatment Update. *Curr Ophthalmol Rep* 2016;4(1):30-37
- 7 De Smet MD, Julian K. The role of steroids in the management of uveitic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(Suppl 6):S51-55
- 8 Bourgault S, Arochane M, Wittenberg LA, et al. Treatment of refractory uveitic macular edema with dexamethasone intravitreal implants in a pediatric patient with bilateral granulomatous idiopathic panuveitis: a

- case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3(1):61
- 9 Forrester JV. Uveitis: pathogenesis. *Lancet* 1991;338(8781):1498-1501
- 10 Dick AD. Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40(2):1-18
- 11 Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114(8):1574-1579e1
- 12 De Smet MD, Okada AA. Cystoid macular edema in uveitis. *Dev Ophthalmol* 2010;47:136-147
- 13 Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(1):75-83
- 14 Catier A, Tadayoni R, Paques M, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):200-206
- 15 Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111(5):946-953
- 16 Iannetti L, Accorinti M, Liverani M, et al. Optical coherence tomography for classification and clinical evaluation of macular edema in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(4):155-160
- 17 Karim R, Sykakis E, Lightman S, et al. Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1109-1144
- 18 Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, et al. Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(5):217-223
- 19 Winterhalter S, Behrens UD, Salchow D, et al. Dexamethasone implants in paediatric patients with noninfectious intermediate or posterior uveitis: first prospective exploratory case series. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):252
- 20 Sella R, Oray M, Friling R, et al. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) for pediatric uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(10):1777-1782

- 21 Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(3):178-183
- 22 Fassbender Adeniran JM, Jusufbegovic D, Schaal S. Common and Rare Ocular Side-effects of the Dexamethasone Implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(6):834-840
- 23 Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):545-553
- 24 Ratra D, Barh A, Banerjee M, et al. Safety and Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant for Refractory Uveitic Macular Edema in Adults and Children. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(7):1034-1040
- 25 Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, et al. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009;29(1):46-51
- 26 Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-86
- 27 Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):309-317
- 28 London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system; indications and evidence. *Adv Ther* 2011;28(5):351-366
- 29 Pohlmann D, Vom Brocke GA, Winterhalter S, et al. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single - Center Experience. *Ophthalmology* 2018;125(7):1088-1099
- 30 Yalcinbayir O, Caliskan E, Ucan Gunduz G, et al. Efficacy of Dexamethasone Implants in Uveitic Macular Edema in Cases with Behcet Disease. *Ophthalmologica* 2019;241(4):190-194
- 31 Khurana RN, Porco TC. Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant for Persistent Uveitic Cystoid Macular Edema. *Retina* 2015;35(8):1640-1646
- 32 Bansal P, Agarwal A, Gupta V, et al. Spectral domain optical coherence tomography changes following intravitreal dexamethasone implant, Ozurdex in patients with uveitic cystoid macular edema. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(5):416-422
- 33 Yap YC, Papathomas T, Kamal A. Results of intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex®) in non-infectious posterior uveitis. *Int J Ophthalmol* 2015;8(4):835-838
- 34 Pleyer U, Klamann M, Laurent TJ, et al. Fast and Successful Management of Intraocular Inflammation with a Single Intravitreal Dexamethasone Implant. *Ophthalmologica* 2014[Epub ahead of print]
- 35 Cao JH, Mulvahill M, Zhang L, et al. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation. *Ophthalmology* 2014;121(10):1871-1876
- 36 Zarranz-Ventura J, Carreno E, Johnston RL, et al. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol* 2014;158(6):1136-1145.e5
- 37 Adán A, Pelegrin L, Rey A, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2013;33(7):1435-1440
- 38 Pelegrin L, de la Maza MS, Molins B, et al. Long-term evaluation of dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to non-infectious uveitis. *Eye (Lond)* 2015;29(7):943-950